

ヒスタミンH3受容体への陽電子放射断層撮影用トレーサーの新規創製に関する研究

著者	古閑 一実
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3430号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00097067

(書式12)

氏 名	こが かずみ 古閑 一実
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 27 年 9 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	ヒスタミンH ₃ 受容体への陽電子放射断層撮影用トレーサー の新規創製に関する研究
論 文 審 査 委 員	主査 教授 須原 哲也 教授 谷内 一彦 教授 田代 学

論 文 内 容 要 旨

目的:分子イメージングは非侵襲的に生体内を可視化する技術であり、医薬品の創薬研究および臨床開発に応用され、非臨床と臨床をつなぐ橋渡し研究のツールとして注目される技術である。本研究は分子イメージング研究分野の中でも、PET (陽電子放射断層撮影) に使用することが可能なヒスタミンH₃受容体 (H₃受容体) への新規のPETトレーサーの創製を目指した研究である。本研究の目的は、①H₃受容体への結合親和性を示すdihydroquinolinone誘導体のPETトレーサーとしてのポテンシャルを示すこと、②LC-MS/MS (液体クロマトグラフィーおよび質量分析装置) を用いて、ラット脳内の薬物動態を確認し、PET用の候補化合物を放射性標識化する前にPETトレーサーとしてのポテンシャルを予測し、放射性標識候補化合物を効率的に選択すること、③最終選択したPETトレーサーを使用し、非侵襲的にH₃受容体の定量解析が可能であるかについて、サルPETを使用して検証することである。

方法:Dihydroquinolinone誘導体の中から化合物プロファイルが十分に明らかであったTASP0390136 を最初に¹¹C標識化し、ラットでPET撮像を行った。この結果を受けて、TASP0390136 より脳移行性に優れたPET候補化合物を探索するため、新規に合成したdihydroquinolinone誘導体を放射性標識化せずにラットに投与し、脳内の化合物濃度をLC-MS/MSで測定し、脳移行性に優れる 2 つの候補化合物を見いだした。これら 2 つの¹¹C標識化合物はラットおよびサルを用いたPETによって脳内への放射能集積を確認した。最終的に選択したPET標識化合物の[¹¹C]TASP0410457 を使用し、動脈インプットを伴ったサルPET撮像を行った。サル脳内H₃受容体の分布体積は、ローガンプロット解析によって算出した。H₃受容体アンタゴニストであるciproxifanのH₃受容体占有率は、ラッセンプロットによって算出した。

結果:ラットでのPET撮像の結果、dihydroquinolinone誘導体のTASP0410457 およびTASP0434988 の¹¹C標識化合物によって、脳内のH₃受容体の発現を反映した放射能集積が認められた。これらの化合物は、放射性標識化することなくLC-MS/MSによるラット脳内の薬物動態の結果より選択された化合物であり、この手法はイメージング用の候補化合物のポテンシャルを予測するために有用であった。サル脳内への放射能集積強度、およびカイネティクスの点で優れていた[¹¹C]TASP0410457 を最終的に選択し、動脈インプットを伴ったサルPET撮像の結果、各脳部位においてH₃受容体の発現強度に沿った分布体積が算出され、この応用から算出されたciproxifan (3 mg/kg, 静脈内投与) のH₃受容体占有率は 75%であった。

結論:Dihydroquinolinone誘導体からH₃受容体への新規のPETトレーサーを創製し、その中から[¹¹C]TASP0410457 を見出した。この決定の過程において、イメージング用の候補化合物としてのポテンシャルをLC-MS/MSを用いた動態解析により予測し、放射性標識化合物を効率的に選択

(書式12)

することが可能であった。この実例は、今後、他の標的分子に対するイメージング用トレーサーの探索において、応用の広がりを期待できるものである。最終決定された $[^{11}\text{C}]$ TASP0410457は、サル脳内の H_3 受容体の定量解析および H_3 受容体占有率を算出することが可能であったことから、将来的にヒトでのPETイメージングへの応用が期待される。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 ヒスタミン H₃ 受容体への陽電子放射断層撮影用トレーサーの新規創製に関する研究

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 分子・神経イメージング分野

学籍番号 B1MD5121 氏名 古閑 一実

分子イメージングは非侵襲的に生体内を可視化する技術であり、医薬品の創薬研究および臨床開発に応用され、非臨床と臨床をつなぐ橋渡し研究のツールとして注目されている。本研究は分子イメージング研究分野の中でも、PET（陽電子放射断層撮影）に使用することが可能なヒスタミンH₃受容体（H₃受容体）への新規のPETトレーサーの創製を目指した独創的研究である。本研究概要は、①H₃受容体への結合親和性を示すdihydroquinolinone誘導体のPETトレーサーとしてのポテンシャルを示すこと、②LC-MS/MS（液体クロマトグラフィーおよび質量分析装置）を用いて、ラット脳内の薬物動態を確認し、PET用の候補化合物を放射性標識化する前にPETトレーサーとしてのポテンシャルを予測し、放射性標識候補化合物を効率的に選択すること、③最終選択したPETトレーサーを使用し、非侵襲的にH₃受容体の定量解析が可能であるかについて、サルPETを使用して検証することである。

Dihydroquinolinone 誘導体の中から化合物プロファイルが十分に明らかであったTASP0390136を最初に¹¹C標識化し、ラットでPET撮像を行った。この結果を受けて、TASP0390136より脳移行性に優れたPET候補化合物を探索するため、新規に合成したdihydroquinolinone 誘導体を放射性標識化せずにラットに投与し、脳内の化合物濃度をLC-MS/MSで測定し、脳移行性に優れる2つの候補化合物を見いだした。これら2つの¹¹C標識化合物はラットおよびサルを用いたPETによって脳内への放射能集積を確認した。最終的に選択したPET標識化合物の[¹¹C]TASP0410457を使用し、動脈インプットを伴ったサルPET撮像を行った。サル脳内H₃受容体の分布体積は、ローガンプロット解析によって算出した。H₃受容体アンタゴニストであるciproxifanのH₃受容体占有率は、ラッセンプロットによって算出した。

ラットでのPET撮像の結果、dihydroquinolinone 誘導体のTASP0410457およびTASP0434988の¹¹C標識化合物によって、脳内のH₃受容体の発現を反映した放射能集積が認められた。これらの化合物は、放射性標識化することなくLC-MS/MSによるラット脳内の薬物動態の結果より選択された化合物であり、この手法はイメージング用の候補化合物のポテンシャルを予測するために有用であった。サル脳内への放射能集積強度、およびカイネティクスで優れていた[¹¹C]TASP0410457を最終的に選択し、動脈インプットを伴ったサルPET撮像の結果、各脳部位においてH₃受容体の発現強度に沿った分布体積が算出され、この応用から算出されたciproxifan（3 mg/kg, 静脈内投与）のH₃受容体占有率は75%であった。

Dihydroquinolinone 誘導体からH₃受容体への新規のPETトレーサーを創製し、その中から[¹¹C]TASP0410457を見出した。この決定の過程において、イメージング用の候補化合物としてのポテンシャルをLC-MS/MSを用いた動態解析により予測し、放射性標識化合物を効率的に選択することが可能であった。本研究は、今後、他の標的分子に対するイメージング用トレーサーの探索において、応用の広がりを期待できるもので、高く評価できる。最終決定された[¹¹C]TASP0410457は、サル脳内のH₃受容体の定量解析およびH₃受容体占有率を算出することができたことから、ヒトでのPETイメージングへの応用が可能である。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。